

**Bruna Bilać**

**Procjena nuspojava antiastmatika koje su mogle biti  
spriječene P-metodom Svjetske zdravstvene  
organizacije**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom u Centru za primijenjenu farmaciju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

U ovom radu korišteni su podaci Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) uz dopuštenje.

# Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1.	Farmakovigilancija .....	1
1.2.	Nuspojave .....	2
1.3.	Medikacijske pogreške .....	4
1.3.1.	<i>Prepoznavanje i utvrđivanje medikacijskih pogrešaka pomoću P-metode .....</i>	<i>6</i>
1.4.	Astma i kronična opstruktivna plućna bolest .....	6
1.4.1.	<i>Astma .....</i>	<i>7</i>
1.4.2.	<i>Lijekovi u liječenju astme i njihove najčešće nuspojave .....</i>	<i>8</i>
1.4.3.	<i>Kronična opstruktivna plućna bolest.....</i>	<i>10</i>
2.	OBRAZLOŽENJE TEME.....	13
3.	MATERIJALI I METODE.....	14
3.1.	Prikupljanje podataka .....	14
3.2.	Obrada podataka.....	14
4.	REZULTATI I RASPRAVA .....	17
4.1.	Demografski i klinički podaci o ispitanicima .....	17
4.2.	Nuspojave .....	19
4.3.	Medikacijske pogreške prema P-metodi .....	26
5.	ZAKLJUČCI .....	34
6.	LITERATURA.....	35
7.	SAŽETAK/SUMMARY .....	40

# 1. UVOD

## 1.1. Farmakovigilancija

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), farmakovigilancija je skup aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (<http://www.who.int/en/>). Riječ je o procesu koji uključuje praćenje primjene lijekova u svakodnevnoj praksi u svrhu uočavanja ranije neprepoznatih nuspojava, ocjenu rizika i koristi primjene lijekova, davanje informacija zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima za sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova, te praćenje utjecaja poduzetih mjera i postupaka (<http://www.hladmed.hr/>).

Lijek, prije njegovog odobrenja i stavljanja na tržište, mora proći niz pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, što označava predmarketinšku fazu razvoja. Podaci prikupljeni tijekom predmarketinške faze ne mogu sa sigurnošću predvidjeti sve nuspojave koje se mogu pojaviti nakon dugogodišnje primjene lijeka, kao niti rijetke nuspojave ili one vezane uz specifične populacije koje nisu bile obuhvaćene kliničkim ispitivanjima. Stoga je iznimno važno praćenje sigurnosnog profila lijeka i nakon njegovog stavljanja u promet, tj. u postmarketinškoj fazi razvoja lijeka.

Glavni povijesni pokretač za razvoj regulatornih zahtjeva vezanih uz ispitivanje, odobravanje i primjenu lijekova, kao i postmarketinškog praćenja sigurnosti njihove primjene diljem svijeta bila je „talidomidska katastrofa“ i utjecaj kojeg je ostavila na svijet. Talidomid se u ranim 60-tim godinama prošlog stoljeća trudnicama propisivao kao lijek za spavanje i smanjenje mučnina. No, njegova je primjena naposljetku rezultirala s 10000-15000 slučajeva teške deformiranosti udova u djece čije majke su ga uzimale. Potaknuta tragičnim posljedicama tog lijeka, SZO 1968. godine prvi put započinje s Programom međunarodnog praćenja lijekova, a 1974. godine, samo 6 godina nakon, počinje praćenje nuspojava u Republici Hrvatskoj osnivanjem Centra za lijekove u Zagrebu. Iste je godine pri Centru za lijekove osnovan Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova u okviru Programa SZO-a, čime je bivša

Jugoslavija postala 18. zemlja članica Programa međunarodnog praćenja lijekova. Prvi Pravilnik o praćenju nuspojava na lijekove i medicinske proizvode donesen je 1999., a 2003. osnovana je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Dvije godine kasnije HALMED postaje Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova, a time i glavno regulatorno tijelo u Republici Hrvatskoj čime preuzima ulogu praćenja spontanog prijavljivanja nuspojava lijekova i nuspojava u kliničkim ispitivanjima (<http://www.halmed.hr/>).

Nuspojave kao i sumnju na nuspojave dužni su prijaviti zdravstveni djelatnici koji dolaze u doticaj s korisnikom lijeka, proizvođač lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zdravstveni djelatnik koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju u svojstvu ispitivača (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN, br. 83/13). Nuspojave također mogu prijaviti i sami pacijenti. Unazad posljednjih nekoliko godina, omogućena je prijava sumnji na nuspojavu lijekova putem web aplikacije.

Broj prijava nuspojava lijekova kontinuirano raste tijekom posljednjih godina, što upućuje na sve veću svijest o važnosti njihovog praćenja u vidu poboljšanja zdravstvene skrbi. Također raste i potrošnja lijekova čime se povećava i vjerojatnost pojave rijetkih nuspojava. Iako većina pacijenata neće iskusi neželjene posljedice većine lijekova, iznimno je važna njihova prijava ukoliko do njih ipak dođe.

## **1.2. Nuspojave**

Pod pojmom nuspojava podrazumijeva se svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta, nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta (uključujući predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije ("off-label"), pogrešnu primjenu, zlouporabu i medikacijske pogreške, te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN/83/13).

Prema Edwardsu i sur. (2000.) nuspojave razvrstavamo u pet tipova: tip A - nuspojave koje nastaju kao posljedica farmakološkog učinka, tip B - nepredvidive ili idiosinkratske reakcije, tip C- reakcije koje traju relativno dulje vrijeme, tip D - odgođene reakcije koje postaju očite neko vrijeme nakon primjene lijeka, tip E - reakcije povezane s prestankom uzimanja lijeka.

Nuspojave tipa A su najčešće nuspojave, predvidive su i u većini slučajeva ovisne o dozi. Čine 70% svih zabilježenih nuspojava, a imaju relativno nizak mortalitet. Nuspojave tipa B neovisne su o osnovnom farmakološkom učinku, manje su učestalosti, ali visokog mortaliteta. 25% svih nuspojava spada u nuspojave tipa B i većina ovakvih nuspojava nastaje u žena (oko 80%). Danas su uvriježene i nuspojave tipa F koje podrazumijevaju terapijski neuspjeh, odnosno izostanak farmakološkog učinka lijeka (Francetić i sur., 2015).

S obzirom na ozbiljnost, nuspojave možemo podijeliti na ozbiljne i one koje ne zadovoljavaju taj kriterij. Ozbiljne nuspojave su sve one koje uključuju sljedeće: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/grešku od rođenja i ostala medicinski značajna stanja. Pri tome je važno naglasiti kako se ozbiljnost nuspojave ne smije miješati s njenim intenzitetom (Francetić i sur., 2015). Nuspojave također možemo podijeliti na očekivane i neočekivane. Očekivane nuspojave su one koje su opisane u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of product characteristics* SmPC) ili u Uputi za ispitivača (engl. *Investigator's brochure*) za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima. Za razliku od očekivanih nuspojava, neočekivana je svaka nuspojava koja nije navedena ili čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s informacijama navedenim u spomenutim dokumentima.

Posljednjih nekoliko desetljeća brojne su studije pokazale visoku učestalost morbiditeta i mortaliteta uzrokovanih lijekovima. Procjenjuje se da su nuspojave četvrti do šesti najčešći uzrok smrtnosti u SAD-u, a broj pacijenata koji pate od posljedica nuspojava još je veći. U nekim zemljama 10% svih hospitalizacija uzrokovano je nuspojavama. Liječenje nuspojava predstavlja veliki teret za zdravstveni sustav. U nekim zemljama troši se i 15-20% bolničkog proračuna na liječenje stanja uzrokovanih nuspojavama. Osim nuspojava postoje i drugi problemi povezani s primjenom lijekova, kao što su njihova zlouporaba, pogrešna uporaba, trovanje, izostanak djelotvornosti i medikacijske pogreške (<http://www.halmed.hr/>).

Prijava sumnje na nuspojave važan je dio procesa praćenja neškodljivosti lijekova te je obveza zdravstvenih radnika u svrhu osiguranja sigurnije primjene lijekova. Sumnja na moguću uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave dovoljan je razlog za prijavljivanje. HALMED vodi nacionalnu bazu nuspojava u elektroničkom obliku u koju se unose obrađene i kodirane nuspojave. Nakon što je nuspojava upisana u Nacionalnu bazu, ona se elektronički šalje i u svjetsku bazu nuspojava VigiFlow, koja se vodi u sklopu programa praćenja

nuspojava SZO, te u europsku bazu nuspojava EudraVigilance koju vodi Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency* EMA). Trenutno u sustavu postoji obrazac za prijavu sumnje na nuspojavu lijeka, kojeg mogu popuniti zdravstveni djelatnici ili sami pacijenti. Obrazac za prijavu nuspojava sadržava i polje koje treba označiti sumnja li se na interakciju lijekova, medikacijsku pogrešku ili nedjelotvornost lijeka.

U Republici Hrvatskoj prijavljivanje nuspojava jest zakonska obaveza svih zdravstvenih radnika (regulirano Zakonom o lijekovima i Pravilnikom o farmakovigilanciji).

### **1.3. Medikacijske pogreške**

Medikacijske pogreške su pojam za koji se u literaturi nalaze različite definicije. U Europskoj uniji (EU) regulatorno je obavezna definicija Europske agencije za lijekove (EMA) prema kojoj se medikacijska pogreška definira kao nenamjerni propust u procesu liječenja lijekovima koji može naštetiti pacijentu (EMA, 2015.). Ovakav propust u terapiji ne podrazumijeva neučinkovitost lijeka, već ljudski propust ili propust u procesu liječenja. Nuspojave navedene u SmPC-u smatraju se nuspojavama koje se ne mogu spriječiti te se razlikuju od nuspojava koje se uzrokovane medikacijskom pogreškom odnosno mogle su biti spriječene (EMA, 2015). Važno je naglasiti da EMA (2015) jasno pod pojmom medikacijske pogreške ne uključuje pojmove predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije ("off-label"), pogrešnu primjenu i zlouporabu lijekova. Medikacijska pogreška se također definira kao neželjena i štetna posljedica liječenja lijekovima, nastala zbog propusta u medikacijskom ciklusu koji uključuje propisivanje, pripremu i primjenu određenog lijeka. To je nenamjerna radnja (propust, pogrešna odredba) ili radnja koja ne postiže željeni ishod. Medikacijske pogreške dio su medicinskih pogrešaka (eng. *medical errors*) koje mogu nastati tijekom procesa obrade i liječenja bolesnika (od uzimanja anamneze preko različitih dijagnostičkih, operacijskih i farmakoterapijskih postupaka) (Bačić-Vrca i sur., 2005). Medikacijske pogreške i odstupanja se mogu klasificirati na više načina: ovisno o tome gdje su nastale (npr. propisivanje, prepisivanje, izdavanje lijeka), ovisno o tome kakva je pogreška (npr. izostavljanje lijeka za koji postoji indikacija, zamjena lijeka, pogrešna doza ili vrijeme primjene lijeka) ili po kliničkoj značajnosti, tj. potencijalnim ili stvarnim posljedicama pogreške. One mogu biti posljedica netočne doze lijeka, netočnog intervala doziranja, duplikacije terapije ili interakcije lijekova. Medikacijska

pogreška se razlikuje od neželjenog učinka koji je posljedica djelovanja lijeka, te podrazumijeva neželjeni učinak koji je nastao isključivo propustom u terapiji.

Medikacijske pogreške su od velike kliničke važnosti jer mogu ozbiljno ugroziti zdravlje bolesnika, u široj slici stvoriti nepovjerenje javnosti prema zdravstvenom sustavu te izravno poskupiti troškove liječenja. Sve više se spominju kao izravni uzrok potencijalnih neželjenih štetnih događaja povezanih s primjenom lijeka, te uzrokuju brojne probleme kao što su hipotenzija, bradikardija, krvarenje, alergijske reakcije na lijekove, problemi s jetrom, bubrezima ili središnjim živčanim sustavom (Kanjanaarat i sur., 2003). Procjenjuje se da u razvijenim zemljama kod svakoga desetog pacijenta tijekom bolničkog liječenja dođe do neke medikacijske pogreške (<http://who.int/>).

Odgovornost reduciranja rizika koji dolaze s medikacijskim pogreškama podijeljena je između pacijenata, zdravstvenih djelatnika, farmaceutske industrije te regulatornih tijela. 2015. godine regulatorna mreža Europske Unije (EU) objavila je smjernice o medikacijskim pogreškama u cilju poticanja, kako farmaceutske industrije tako i regulacijskih tijela na uključivanje u mijenjanje EU zakona vezanih uz farmakovigilanciju. Te promjene uključuju proširenje pojma „neželjena reakcija“ kako bi se uključili i događaji vezani uz medikacijske pogreške, te zahtjev za osnivanjem nadležnih nacionalnih tijela odgovornih za farmakovigilanciju među zemljama članicama EU u cilju međusobne komunikacije i dijeljenja informacija o medikacijskim pogreškama koje su rezultirale propustom u liječenju pacijenata. (Goedecke T i sur., 2016). Naime, prema Pravilniku o farmakovigilanciji (NN/83/13) pod pojmom „nuspojava“ se smatraju i štetni i neželjeni učinci koji su posljedica i medikacijskih pogrešaka.

Prema propisima Europske unije, informacije o medikacijskim pogreškama trebaju se prijavljivati putem nacionalnih farmakovigilancijskih sustava radi jačanja sigurnosti pacijenata (<http://www.ema.europa.eu/>). Prema procjenama Monitoring Medicine projekta (MMP), učestalost neželjenih posljedica lijekova koje su mogle biti spriječene kreće se od 10% do 80%. Prijavljivanje je osnova za uočavanje ponavljanih obrazaca nepravilnog rukovanja lijekom ili problema u zdravstvenom sustavu.

Metode analize medikacijskih pogrešaka bitne su za njihovu detekciju i prevenciju čime je moguće spriječiti njihovo ponavljanje.



### ***1.3.1. Prepoznavanje i utvrđivanje medikacijskih pogrešaka pomoću P-metode***

P-metoda (engl. *Preventability method*; P-method) je metoda razvijena za utvrđivanje nuspojava prijavljenih farmakovigilancijskim centrima koje su mogle biti spriječene. Nuspojavama koje su mogle biti spriječene smatramo medikacijske pogreške koje su naštetile pacijentu. Naime, procjenjuje se da je 10-80% nuspojava moglo biti spriječeno (WHO, 2014). P-metoda predstavlja skup smjernica po kojima određujemo gore opisane medikacijske pogreške, a razvijena je u sklopu Monitoring Medicine projekta (MMP), koji je dio međunarodnog projekta pokrenutog od strane SZO (WHO, Geneva, 2014.). Cilj projekta je jačanje farmakovigilancije razvijanjem novih metoda praćenja lijekova, osiguravanje boljeg globalnog korištenja terapijskih podataka, širenje svijesti o medikacijskim pogreškama te njihovo bolje razumijevanje.

P-metodu je prvi razvio i primijenio marokanski tim za farmakovigilanciju 2011., a od tada je testirana u još 10 zemalja. Ona predstavlja sistematični način detekcije medikacijske pogreške, te se upotrebljava jednom kada je neželjena reakcija dovedena u korelaciju sa suspektnim lijekom. Nakon što se neželjena reakcija na lijek dovede u korelaciju sa suspektnim lijekom, P-metoda ima za cilj utvrditi radi li se o medikacijskoj pogrešci ili nuspojavi, odnosno je li neželjena reakcija bila preventabilna. Važno je naglasiti da svrha P-metode nije klasifikacija medikacijske pogreške ili njezina analiza, već samo identifikacija.

Kao referentni dokumenti pri primjeni metode, koriste se Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) i službene smjernice liječenja razvijene za određenu bolest. Za svaki par pacijent/neželjena reakcija određuje se preventabilnost po određenim kriterijima. Ako je barem jedan kriterij po P-metodi zadovoljen, neželjena reakcija je mogla biti spriječena, te je riječ o medikacijskoj pogrešci.

## **1.4. Astma i kronična opstruktivna plućna bolest**

U ovom istraživanju, ispitivane su nuspojave uzrokovane suspektnim lijekom čija je terapijska primjena u liječenju kroničnih respiratornih bolesti kao što su astma i kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB).

Astma i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) su zbog svoje učestalost i kroničnog tijeka najznačajnije nezarazne plućne bolesti. Učestalost astme u Hrvatskoj procjenjuje se na 5-6%, a KOPB-a na oko 10% u osoba starijih od 60 godina (Francetić i sur., 2015). Iako je liječenje ovih dviju kroničnih bolesti ponešto slično, važno je naglasiti različite simptome i patofiziologiju bolesti, a samim time i potrebu za različitim pristupom terapiji.

#### ***1.4.1. Astma***

Astma je heterogena kronična opstruktivna upalna bolest dišnih puteva, promjenjivog intenziteta kroz vrijeme, koju karakteriziraju napadaji suhog kašlja i dispneja. Dolazi do bronhoopstrukcije koju uzrokuju bronhokonstrikcija, edem sluznice dišnih puteva i pojačana mukozna sekrecija. U pozadini, može biti alergijska ili nealergijska. Kod alergijske astme uzročnik je alergen te dolazi do proizvodnje IgE antitijela koji potom stimuliraju aktivnost drugih upalnih stanica. Nealergijska astma se javlja kasnije i nije povezana s alergijom, a može biti uzrokovana naporima, lijekovima (npr.  $\beta$ -blokatori, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi) ili virusnim infekcijama. Klinička slika bolesti jesu ponavljajući napadaji kašlja, piskanja, zaduhe i pritiska u prsištu. Astmatični napadaji obično počinju naglo i češće se pojavljuju noću ili pred jutro.

Astma je postala ozbiljan globalan zdravstveni problem s rastućom prevalencijom u mnogim razvijenim zemljama. Posljedično rastu i troškovi liječenja, što stavlja teret na pacijenta i zajednicu. Stoga, je nadasve dobrodošlo postojanje smjernica koje donose upute za dijagnosticiranje, liječenje i prevenciju astme te definiraju preporuke koje se mogu primijeniti na većinu bolesnika i time omogućuju standardiziranu skrb. U liječenju astme, široko su prihvaćene GINA smjernice (engl. *Global Initiative for Asthma*). Terapijski pristup ovisi o težini bolesti. Sukladno tomu, prema stupnju astme, GINA smjernice podrazumijevaju pet stupnjeva.

Osim prema stupnju težine bolesti, važno je razlučiti i koliko je bolest kontrolirana. Kontrolirana astma značila bi da pacijent nema dnevnih simptoma ili su oni prisutni dva puta na tjedan ili rjeđe, nema ograničenja aktivnosti ni noćnih simptoma, ima normalnu plućnu funkciju te da se potreba za simptomatskim lijekovima ne javlja češće od dva puta u tjednu. Karakteristike

koje se vrednuju pri određivanju stupnja kontrole astme i pripadajući stupnjevi kontrole bolesti prikazani su u tablici 1.

**Tablica 1. Prikaz stupnja kontrole astme**

Karakteristike	Kontrolirana astma	Djelomično kontrolirana	Nekontrolirana astma
<b>Dnevni simptomi</b>	Bez simptoma (dva ili manje tjedno)	Više od 2 x tjedno	Tri ili više značajki djelomično kontrolirane astme
<b>Ograničavanje aktivnosti</b>	Bez ograničenja	prisutno	
<b>Noćni simptomi/buđenja</b>	Bez simptoma	prisutno	
<b>Potrebe za simptomatskom terapijom</b>	Bez potrebe (2 x ili manje tjedno)	Više od 2 x tjedno	
<b>Plućna funkcija</b>	Normalna	>80% predviđene najviše vrijednosti	

U pacijenata koji imaju loše kontroliranu astmu potrebno je prijeći na viši stupanj liječenja, i sukladno tomu, ako pacijent ima obilježja kontrolirane astme u razdoblju dužem od tri mjeseca, dopušteno je prijeći na niži terapijski stupanj (tzv. „*step down*“).

#### ***1.4.2. Lijekovi u liječenju astme i njihove najčešće nuspojave***

U liječenju razlikujemo simptomatsku terapiju, odnosno lijekove za olakšavanje simptoma, tzv. „*reliever*“ lijekovi, te temeljnu terapiju, tzv. „*preventer*“ lijekovi. U temeljnu terapiju spadaju protuupalni lijekovi među kojima su najučinkovitiji i čine prvu liniju liječenja inhalacijski glukokortikoide. Koriste se i antileukotrieni (montelukast), dugodjelujući inhalacijski

$\beta_2$ -agonisti, anti-IgE monoklonsko protutijelo (omalizumab), sustavni kortikosteroidi, te kromoni koji nisu dostupni za Hrvatsko tržište. Za djelomično olakšavanje simptoma koriste se bronhodilatatori - kratkodjelujući inhalacijski  $\beta_2$ -agonisti (salbutamol najčešći), kratkodjelujući inhalacijski antikolinergici (ipratropij), teofilin kratkog djelovanja ili oralni  $\beta_2$ -agonisti (rijetko se primjenjuju) (Francetić i sur., 2015).

Inhalacijski kortikosteroidi (IC) koji su registrirani u Republici Hrvatskoj su beklometazon-dipropionat, budezonid, ciklezonid i flutikazon-propionat. Pokazalo se da inhalacijski kortikosteroidi imaju najznačajniji utjecaj na kontrolu bolesti u odnosu na ostale lijekove koji se koriste u terapiji. Oni djeluju protuupalno; smanjuju upalu dišnih puteva, kontroliraju simptome, smanjuju rizik egzacerbacija i propadanja plućne funkcije. Najčešće nuspojave koje se mogu javiti na lijekove iz ove skupine su orofaringealna kandidijaza, promuklost i kašalj uzrokovan iritacijom gornjih dišnih puteva. Navedene nuspojave mogu se izbjeći tako da se bolesnicima savjetuje ispiranje usta vodom neposredno nakon primjene lijeka. Sistemske nuspojave su moguće i ovise o dozi lijeka, sustavnoj bioraspoloživosti, vrsti aplikatora, metabolizmu prvoga prolaska kroz jetru i poluvijeku lijeka apsorbiranog u organizam (Lipworth, 1999). Najčešće nuspojave, i to kod visokih doza inhalacijskih kortikosteroida su pojava hematoma, smanjena gustoća kostiju, katarakta i supresija nadbubrežne žlijezde (Hećimović, Peroš-Golubičić, 2014).

Od antagonista leukotriena je u Hrvatskoj registriran lijek montelukast. Leukotrieni su jedni od medijatora upale u astmi, pa njihovi antagonisti doprinose smanjenju simptoma bolesti, poboljšavaju plućnu funkciju i općenito smanjuju upalni odgovor. Mogu se primjenjivati kao monoterapija ako terapija inhalacijskim kortikosteroidima nije moguća, iako je važno napomenuti da je njihov učinak u kontroli bolesti slabiji. Najčešći neželjeni učinci antileukotriena su gastrointestinalni i neuropsihijatrijski poremećaji (poremećaji spavanja).

Dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti (LABA) (formoterol i salmeterol) su lijekovi koji imaju bronhodilatatorni učinak i nikad se ne primjenjuju kao monoterapija u liječenju astme. Nemaju protuupalni učinak i najdjelotvorniji su kad se primjenjuju u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima. Najčešće nuspojave ove skupine lijekova su tahikardija, tremor i hipokalijemija.

Moguće je koristiti i monoklonsko IgE protutijelo omalizumab. Indiciran je u bolesnika sa srednje teškom do teškom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili in vitro reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen te visoke vrijednosti IgE-a, a bolest je loše kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima.

Od simptomatskih lijekova, u Hrvatskoj je registriran samo salbutamol koji pripada skupini kratkodjelujućih  $\beta_2$ -agonista (SABA). To su tzv. „*reliever*“ lijekovi koji se primjenjuju za brzo olakšanje simptoma, odnosno bronhospazma kod egzacerbacije bolesti ili za prevenciju bronhospazma kod astme izazvane naporom. Primjenjuju se prema potrebi i što je moguće rjeđe. Smatra se da je astma dobro regulirana ako primjena salbutamola nije češća od dva puta tjedno. Najčešće nuspojave salbutamola su iste kao i kod svih  $\beta_2$ -agonista - tahikardija i tremor.

Također se u terapiji astme koristi i teofilin. Teofilin je bronhodilatator i imunomodulator koji u niskoj dozi djeluje blago protuupalno. Kao monoterapija, ima mali učinak. Ne koristi se kao lijek izbora u prvoj liniji liječenja astme te se preporučuje njegova primjena samo kao terapija dodavanja inhalacijskim kortikosteroidima. Naime pokazalo se kako teofilin pojačava njihovo protuupalno djelovanje i „poništava“ negativno djelovanje oksidacijskog stresa (kod KOPB-a i jake astme). Ima vrlo usku terapijsku širinu, stoga je doziranje individualno. Nuspojave su puno izraženije kod viših doza (10 mg/kg na dan) i najčešće se pojavljuju gastrointestinalne tegobe (mučnina i povraćanje, kašaste stolice), srčane aritmije, epileptični napadaji pa čak i smrt (Hećimović, Peroš-Golubičić, 2014.).

### ***1.4.3. Kronična opstruktivna plućna bolest***

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) karakterizirana je progresivnom, ireverzibilnom bronhoopstrukcijom zbog kronične upale dišnih puteva, plućnog parenhima i krvnih žila. Upalni proces je drugačiji od onoga u astmi, podrazumijeva različite medijatore upale koji s vremenom dovode do strukturalnih promjena i nepovratnog suženja dišnih puteva. Dolazi do trajnog razaranja alveoli i gubitka alveolarnih pregrada. U ranijoj fazi javlja se kronični kašalj, pojačana produkcija sputuma, dispneja, a moguće su i česte respiratorne

infekcije. U kasnijoj fazi prevladavaju simptomi kao što su kratkoća daha, nepodnošenje napora, te gubitak tjelesne i mišićne mase.

KOPB je četvrti vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u svijetu, a od njega boluje oko 7% populacije. Najčešće zahvaća populaciju stariju od 65 godina. Treći je vodeći uzrok smrtnosti u odraslih osoba u SAD-u, a očekuje se da će postati treći vodeći uzrok smrti u svijetu do 2020. godine. Najizraženiji rizični čimbenik za razvoj bolesti je pušenje, čak 15-20% pušača razvije KOPB (Antoljak, 2011).

U liječenju KOPB-a, vodimo se GOLD smjernicama (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Pri procjeni težine bolesti i terapijskog pristupa, u obzir se uzima plućna funkcija, intenzitet simptoma, te broj egzacerbacija u prethodnoj godini. Prema GOLD smjernicama razlikujemo četiri stupnja bolesti od blage do vrlo teške. U stabilnom KOPB-u farmakoterapija se primjenjuje da bi se olakšali simptomi, smanjila učestalost i težina akutnih egzacerbacija, smanjila progresija bolesti i smrtnosti te poboljšala i povećala tolerancija fizičkih opterećenja.

Terapija liječenja KOPB-a ponešto je slična liječenju astme, iako ima ključnih različitosti. U terapiji bolesti lijek izbora su kratkodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (ipratropij). Oni su antikolinergici, a kolinergički tonus je ključna ireverzibilna komponentna bronhopstrukcije u KOPB-u. Neželjeni učinci su rijetki, ali su moguće antikolinergičke nuspojave kao što su suhoća usta, iritacija ždrijela ili retencija urina.

Također, koriste se i  $\beta_2$ -agonisti od kojih su najučinkovitiji ultra-dugodjelujući kao što je indakaterol. Oni poboljšavaju funkciju pluća, smanjuju frekvenciju egzacerbacija uz antikolinergike, te se koriste isključivo za kontrolu KOPB-a. Neželjeni učinci su posljedica aktivacije simpatikusa; javlja se mišićni tremor, tahikardija, nemir, anksioznost.

Od ostalih lijekova primjenjuju se i teofilin, te inhibitor fosfodiesteraze-4 (PDE4) roflumilast. Roflumilast ima slab bronhodilatatorni, a jak protuupalni učinak, te se daje kao linija liječenja u težim oblicima KOPB-a (samo u stupanju C ili D). Mučnina, proljev, gubitak tjelesne mase česte su nuspojave PDE 4 inhibitora koje se uglavnom očituju u prvim tjednima liječenja i poslije nestaju. Potrebno je obratiti pozornost na bolesnike s poznatim psihijatrijskim

simptomima zbog veće učestalosti anksioznosti i depresije pri primjeni ovoga lijeka (Koršić i sur., 2014).

Za razliku kod astme, inhalacijski kortikosteroidi nisu lijekovi izbora u KOPB-u, a njihova je učinkovitost dvojbeni. Njihov glavni učinak kod KOPB-a je smanjenje egzacerbacija, zbog toga se preporuča njihovo korištenje u umjerenom do teškom stadiju bolesti (C ili D) i to ne kao monoterapija, već u kombinaciji s dugodjelujućim bronhodilatatorima. Pregled lijekova korištenih u terapiji nalazi se u tablici 2.

**Tablica 2. Lijekovi u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti**

Lijekovi u liječenju KOPB-a
<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\beta</math>2-agonisti<ul style="list-style-type: none"><li>- Kratkodjelujući <math>\beta</math>2-agonisti (salbutamol)</li><li>- Dugodjelujući <math>\beta</math>2-agonisti (salmeterol, formoterol, indakaterol)</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antikolinergici<ul style="list-style-type: none"><li>- Kratkodjelujući antikolinergici (ipratropij)</li><li>- Dugodjelujući antikolinergici (tiotropij)</li></ul></li></ul>
• Kombinacija kratkodjelujućeg $\beta$ 2-agonista + antikolinergik u jednom inhaleru
• Metilksantini (teofilin)
• Kombinacija dugodjelujućeg $\beta$ 2-agonista + kortikosteroid u jednom inhaleru
• Sistemske kortikosteroidi
• Inhibitori fosfodiesteraze 4 (roflumilast)

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Nuspojave lijekova ostavljaju velike posljedice, kako za pacijente, tako i za cijeli zdravstveni sustav. Pacijenti koji iskuse nuspojave primijenjene terapije, nerijetko ostaju s osjećajem nepovjerenja prema zdravstvenim djelatnicima ili lijeku. Medikacijske pogreške mnogo su češće od nuspojava lijekova, ali jedan manji dio njih može biti uzrokom nuspojava (Morimoto, 2014. Qual. Saf Health Care). Glavni cilj bilježenja i proučavanja nuspojava i medikacijskih pogrešaka je smanjiti štetu prouzrokovanu lijekovima. Stoga je svaka prijava nuspojave i medikacijske pogreške važna, a zdravstveni djelatnici, posebice liječnici i ljekarnici, dužni su prijavljivati nuspojave.

Sukladno rečenome, primarni cilj rada bio je istražiti, identificirati i opisati nuspojave prijavljene HALMED-u na lijekove iz skupine antiastmatika te analizirati jesu li prijavljene nuspojave mogle biti spriječene prema p- metodi.



### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Prikupljanje podataka

Podaci o nuspojavama dobiveni su od HALMED-a. U istraživanje su bile uključene sve prijavljene nuspojave u 2013. godini čiji je suspektan lijek bio iz skupine antiastmatika. Ispitivanjem je u konačnici obuhvaćeno 44 pacijenta koji su imali pozitivnu anamnezu na astmu i KOPB, odnosno oni čija je osnovna dijagnoza ili komorbiditet iz J00-J99 (bolesti dišnog sustava) prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10).

Prikupljeni su sljedeći podaci o pacijentima: dob, spol, broj i opis prijavljenih nuspojava, broj lijekova koje pacijent ima u terapiji, te broj komorbiditeta. Podatci prikupljeni o nuspojavama bili su: prijavitelj nuspojave (zdravstveni radnik ili pacijent), opis nuspojave, SOC nuspojave (engl. *system organ class*), tip nuspojave (A ili B), njen ishod i ozbiljnost, suspektan lijek te njegova anatomsko-terapijsko-kemijska (ATK) klasifikacija. U daljnjem istraživanju je korišten program Microsoft Office Excel 2007, kojim su objedinjeni svi ispitanici i njihove nuspojave, kao i dodatni podatci preuzeti sa stranice Vigiflow. Svi prikupljeni podaci bili su anonimizirani i nisu sadržavali nikakve osobne podatke bolesnika koji bi mogli omogućiti njihovu identifikaciju.

#### 3.2. Obrada podataka

Obrada podataka obuhvaćala je procjenu i opis svih nuspojava te otkrivanje medikacijskih pogrešaka među nuspojavama prijavljenim HALMED-u. U svrhu otkrivanja medikacijskih pogrešaka korištena je prethodno validirana P-metoda (WHO, Geneva 2014.). Razmatrali smo zasebno svaki par pacijent/nuspojava lijeka, te koristeći se kriterijima utvrđivanja prema P-metodi, vršili identifikaciju medikacijskih pogreški. Prema P-metodi, procjenjuje se je li nuspojava mogla biti spriječena te zaključuje jedno od: da; ne; nije poznato (UN) ili nije

primjenjivo (NA). Ukoliko je bio zadovoljen bilo koji od 20 kriterija prikazanih u tablici 3 mogli smo tvrditi da je riječ o medikacijskoj pogrešci. Ako su ključni podatci potrebni za utvrđivanje preventibilnosti nepoznati, cijeli slučaj se okarakterizira s „nije poznato“ tj. nije moguće ocijeniti. U svrhu procjene medikacijskih pogrešaka P-metodom, kao relevantni izvori podataka korišteni su SmPC, smjernice za liječenje astme (GINA) i KOPB-a (GOLD) te Lexicomp Interact baza podataka u svrhu provjere interakcija lijekova.

**Tablica 3. Prikaz P-metode**

	Kriteriji preventibilnosti	DA	NE	UN	NA
<b>Profesionalna praksa</b> „Pr“	1. Neispravna doza lijeka?				
	2. Neispravan put primjene lijeka?				
	3. Neispravna dužina provođenja terapije?				
	4. Propisana neispravna formulacija lijeka?				
	5. Propisan lijek koji se više ne koristi?				
	6. Neispravno skladištenje lijeka?				
	7. Neispravna administracija lijeka (priprema, miješanje, manipulacija, tehnika)				
	8. Kriva indikacija?				
	9. Neispravno propisivanje s obzirom na karakteristike pacijenta (dob, spol, trudnoća, ostalo)?				
	10. Neispravno propisivanje s obzirom na kliničko stanje pacijenta (bubrežno zatajenje, jetreno zatajenje...), ili ishodnu patologiju?				
	11. Dokumentirana hipersenzitivnost na primijenjeni lijek ili skupinu iz koje je lijek?				
	12. Poznata lijek-lijek interakcija?				
	13. Duplikacija terapije? (propisana 2 lijeka ili više sa sličnom aktivnom tvari)				
	14. Uskraćen potreban lijek?				
	15. Sindrom ustezanja? (uslijed naglog prestanka terapije)				
	16. Neispravno laboratorijsko i kliničko praćenje lijeka?				
<b>Proizvod/lijek</b> „Pd“	17. Nedovoljna kvaliteta primijenjenog lijeka?				
	18. Primijenjen krivotvoren lijek?				
<b>Pacijent</b> „Pa“	19. Neadherencija?				
	20. Samoliječenje s OTC lijekom?				

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Demografski i klinički podaci o ispitanicima

U istraživanje je uključeno ukupno 44 slučaja pacijenata koji su iskusili nuspojave na lijek iz skupine lijekova s djelovanjem na sustav dišnih organa koji prema ATK klasifikaciji pripadaju Skupini R03. Omjer muškaraca i žena bio je podjednak: 17 osoba ženskog spola (51,4%) i 18 osoba muškog spola (48,6%), pri čemu je podatak o spolu bio dostupan za 80% pacijenata. Nuspojave su pacijenti iskusili bez obzira na njihovu životnu dob. Prosječna životna dob pacijenata iznosila je 50,36 godina (SD=22,59). Najmlađi pacijent na čiji je lijek prijavljena nuspojava imao je samo dvije godine, dok je najstariji imao 82 godine.

Ispitivane bolesnike podijelili smo u tri skupine ovisno o godinama: djeca (mlađi od 18 godina), osobe srednje životne dobi (od 19 do 64 godine), te osobe starije životne dobi (65 godina ili više). Najveći je broj pacijenata pripadao skupini srednje životne dobi, kako je prikazano u tablici 4.

**Tablica 4. Dobne skupine ispitanika**

	Broj pacijenata	Postotak (%)
≤ 18 godina	5	12,8
19-64 godina	21	53,8
≥ 65 godina	13	33,3
Ukupno	39	100,0

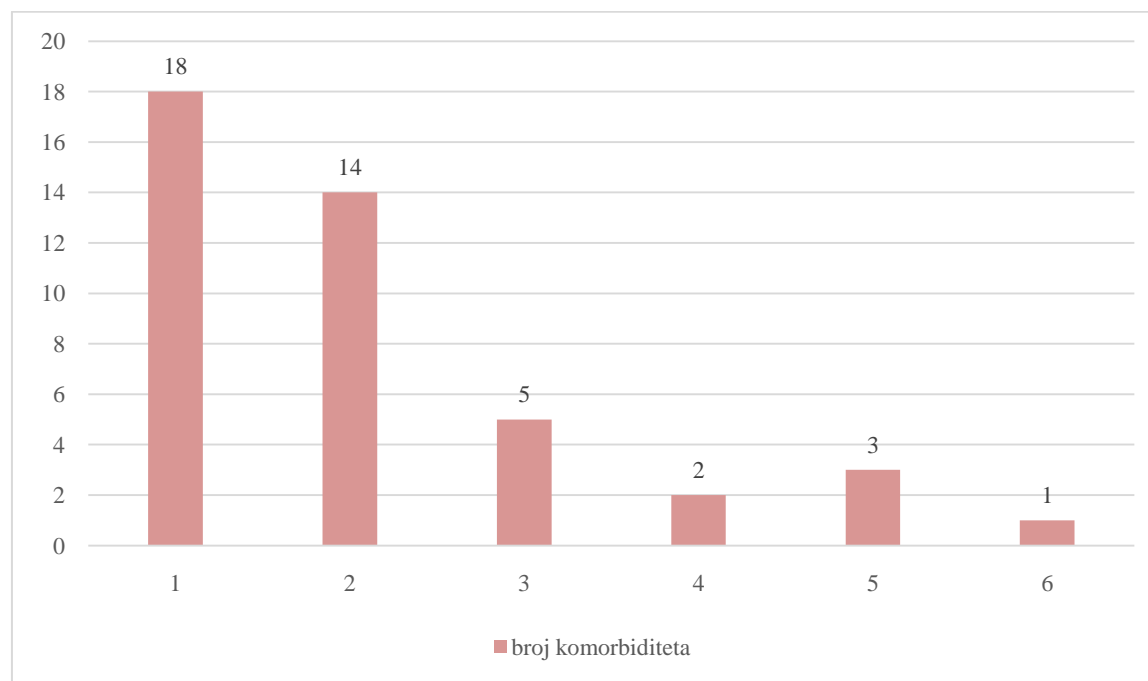
Newbould i suradnici (2017.) istraživali su spontane prijave medikacijskih pogreški putem EudraVigilance sustava u periodu od 2002. do 2012. godine prije nego su donesene EU

smjernice dobre prakse. U njihovom istraživanju, 52% slučajeva u kojima je bila poznata dob pripadalo je odraslima (19-64 godine), 30% starijoj životnoj dobi (> 65 godina), a 18% su bila djeca, od kojih je gotovo polovica bila stara tek dva mjeseca do dvije godine.

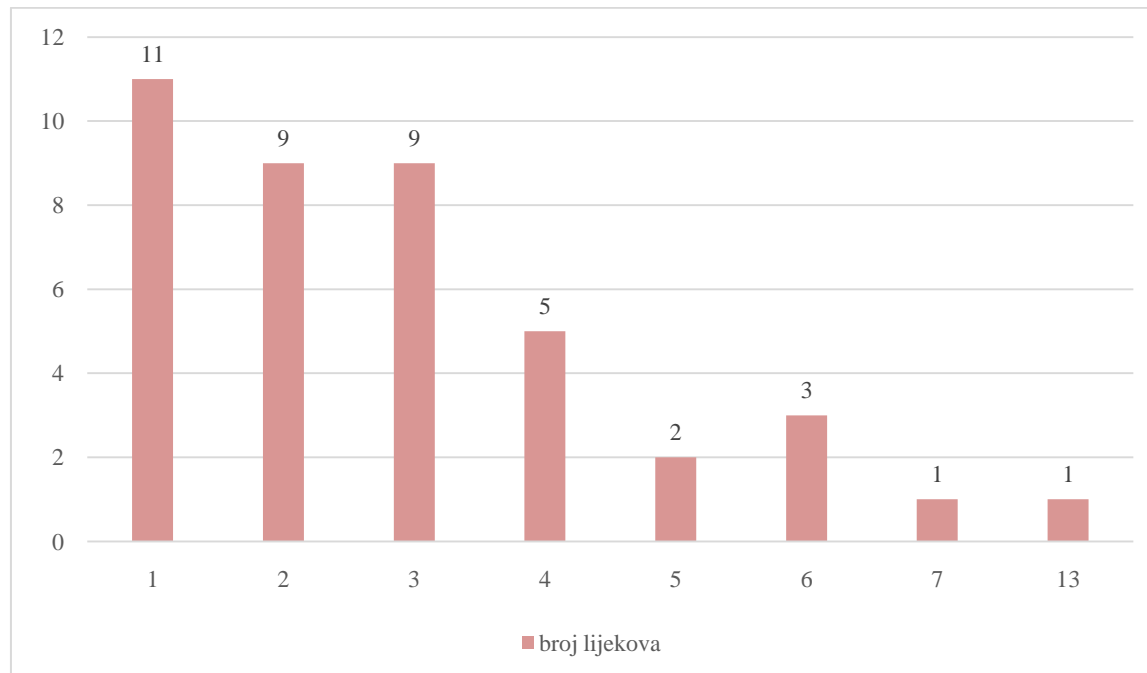
Ukupan broj komorbiditeta pacijenata u našem istraživanju varirao je od minimalno jedan do maksimalno šest, s prosječnom vrijednosti 2,07 (SD=1,32) komorbiditeta po osobi. Od 44 pacijenta, njih 24 (54,54%) je imalo astmu kao primarnu dijagnozu, dok je 18 (40,90%) pacijenata bolovalo od KOPB-a, te su dvije osobe kao komorbiditete imale perzistentni kašalj i bronhalnu opstrukciju, ali je u oba slučaja u terapiji korišten lijek za liječenje astme i KOPB-a, konkretno antagonist leukotriena montelukast. Od ostalih komorbiditeta najčešći su bili: hipertenzija (15,90%), alergijski rinitis (9,10%) i šećerna bolest (6,82%). Od ostalih komorbiditeta bili su zastupljeni gastritis, nazalni polipi, reumatoidni artritis, išijas, hiperplazija prostate, skolioza.

Ukupan broj svih korištenih lijekova varirao je od minimalno 1 do maksimalno 13, s prosječnom vrijednosti od 3,02 (SD=2,29) lijekova po osobi.

### Grafički prikaz 1. Broj komorbiditeta po pacijentu



## Grafički prikaz 2. Broj lijekova po pacijentu



Pacijenti obuhvaćeni ovim ispitivanjem u svojoj su terapiji imali jedan od deset različitih lijekova za liječenje astme i KOPB-a. To su bili: indakaterol, salmeterol/flutikazon, formoterol/budezonid, beklometazon/formoterol, beklometazon, flutikazon, ciklezonid, teofilin, montelukast i roflumilast.

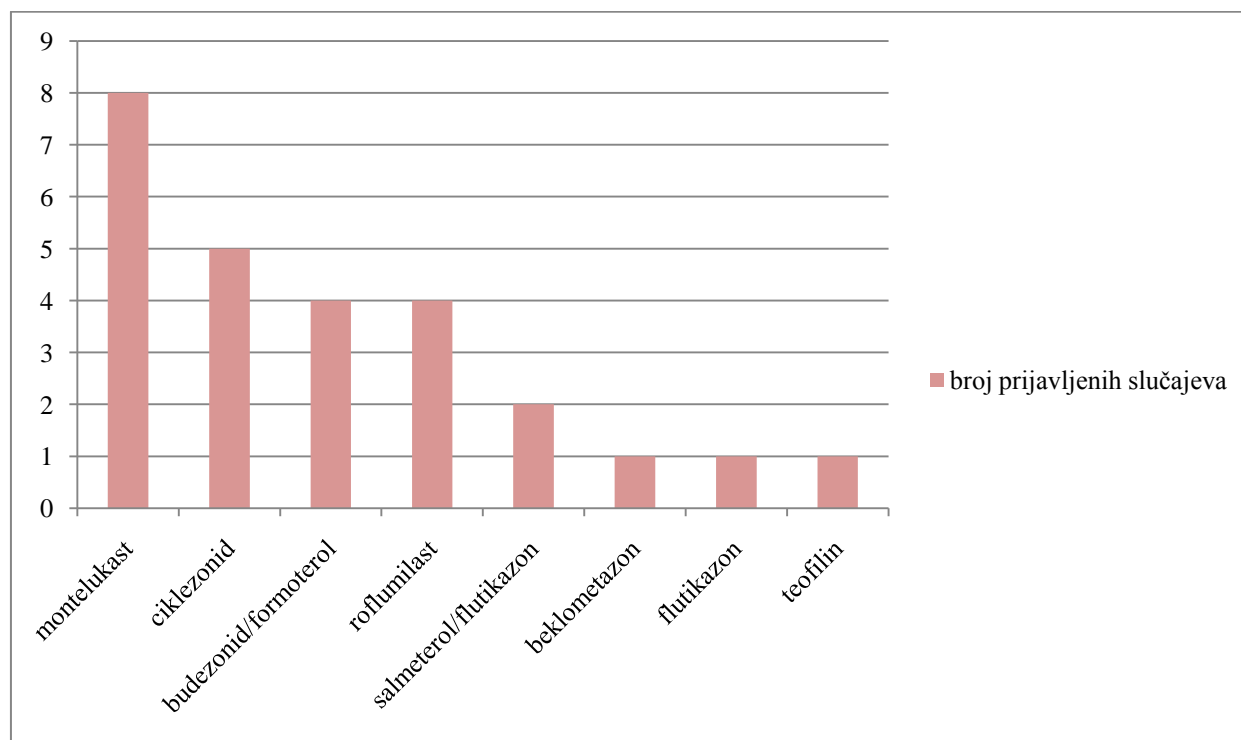
### 4.2. Nuspojave

Od ukupnog broja ispitanika, njih 27 (61,36%) iskusilo je nuspojave tipa A, troje (6,81%) ih je iskusilo nuspojave tipa B, a za 14 pacijenata (31,82%) nismo imali podatak o tipu nuspojave. 18 pacijenata (40,90%) prijavilo je jednu nuspojavu, dok je ostalih 26 (59,10%) iskusilo najmanje dvije do najviše osam nuspojava na suspekti lijek.

Lijekovi koji su doveli do tipa A nuspojave bili su montelukast (N=8, 29,63%), ciklezonid (N=5, 18,52%) budezonid/formoterol (N=4, 14,81%), roflumilast (N=4, 14,81%),

salmeterol/flutikazonpropionat (N=2, 7,4%), te po jedan slučaj prijavljenih nuspojava tipa A za lijekove beklometazon, flutikazon i teofilin.

**Grafički prikaz 3. Lijekovi koji su doveli do tipa A nuspojava**



Svi pacijenti osim jednoga imali su samo jedan tip nuspojave (A ili B) neovisno o broju nuspojava. Lijek koji je u jednog pacijenta doveo do oba tipa nuspojava bio je beklometazon. Prijavljene nuspojave bile su kožni eritem, poteškoće disanja te osjećaj gušenja i nisu bile ozbiljne.

S obzirom na ozbiljnost nuspojave, 10 pacijenata (22,72%) je iskusilo ozbiljne nuspojave. Lijekovi koji su najčešće doveli do ozbiljnih nuspojava bili su montelukast (N=4; 40%), ciklezonid (N=3; 30%), te roflumilast, salmeterol/flutikazonpropionat i budesonid/formoterol sa po jednim slučajem. Od ukupno sedam prijavljenih slučajeva nuspojava na lijek ciklezonid, čak u 42,86% slučajeva radilo se o ozbiljnom tipu. Učestalost tipa i ozbiljnosti nuspojave prikazana je u tablici 5.

**Tablica 5. Ozbiljnost i tip nuspojava lijekova**

varijabla	broj lijekova (N)	postotak (%)
Ozbiljnost nuspojave		
ozbiljna	10	22,7
nije ozbiljna	34	77,3
Tip nuspojave		
tip A	27	61,4
tip B	3	6,8
nije navedeno	14	31,8

Svi su ispitanici iskusili najmanje jednu nuspojavu, a najviše osam, s prosječnim brojem od 2,20 (SD=1,59) nuspojave po pacijentu. Ukupan broj nuspojave prijavljenih za 44 pacijenta iznosio je 97. Sve nuspojave grupirane su u 13 kategorija ovisno o njihovoj manifestaciji. Naime, različiti tipovi nuspojave lijekova grupirani su prema klasi sustava organa (engl. *system organ class*; SOC) što je definirano Medicinskim rječnikom za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MedDRA). Prikaz svih kategorija i njihovih pripadajućih prijavljenih nuspojave nalazi se u tekstu niže, a učestalost pojedine kategorije prikazana je grafičkim prikazom 4.

A - Psihijatrijski poremećaji (agresivno ponašanje, agitacija, poremećaji spavanja, apatija)

B - Krvožilni poremećaji (vaskulitis)

C - Poremećaji živčanog sustava (glavobolja, parestezija ekstremiteta, osjećaj žarenja, pospanost, ošamućenost, gubitak njuha i okusa)

D - Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (izostanak djelovanja lijeka, osjećaj neugode nakon primjene, umor, stezanje u prsima)

E - Poremećaji oka (mutan vid, suženje očiju)

F - Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja (gušenje, suhi kašalj, promuklost)

G - Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (mijalgija donjih ekstremiteta, bol u



mišićima, grčevi u stopalu, bol u donjem dijelu leđa)

H - Ozljeda, otrovanje i komplikacije procedure (modrice po tijelu, medikacijska pogreška)

I - Poremećaji probavnog sustava (bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, suhoća usta)

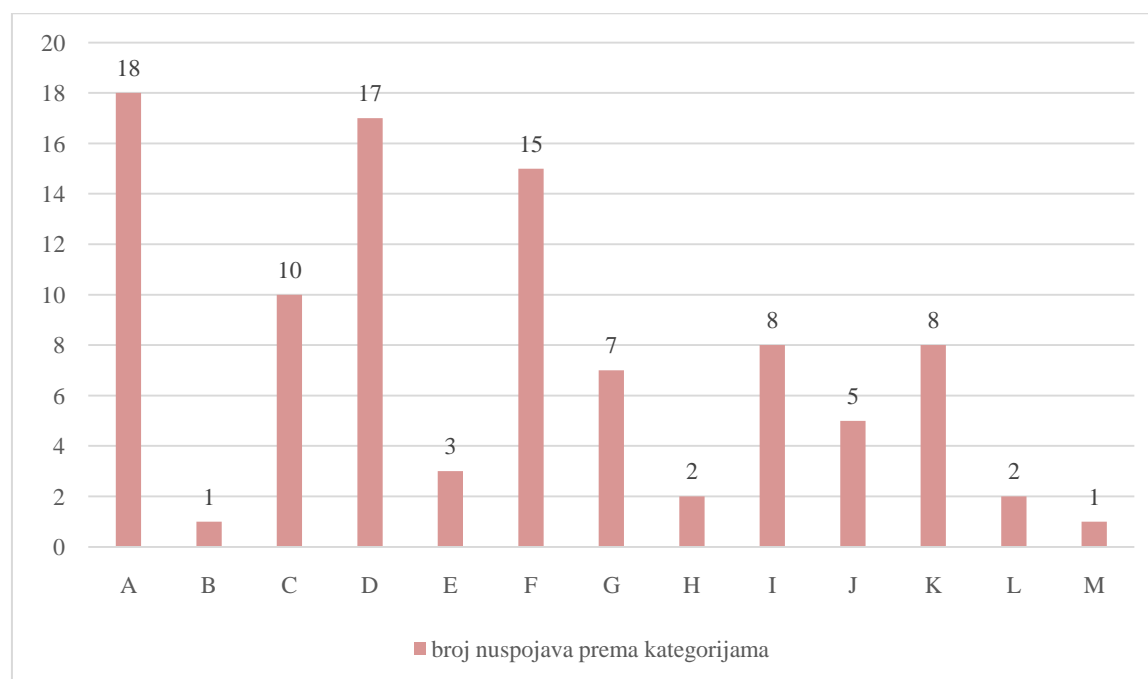
J - Pretrage (povišenje koncentracije glukoze u krvi, gubitak tjelesne mase)

K - Poremećaji kože i subkutanog tkiva (svrbež, eritem, dermatitis, makularni osip, žarenje)

L - Poremećaji uha i labirinta (vrtoglavica)

M - Poremećaji imunološkog sustava (hiperosjetljivost)

**Grafički prikaz 4. Broj nuspojava prema organskim sustavima MedDRA klasifikacije**



Najviše nuspojava pripadalo je skupini psihijatrijskih poremećaja, iza čega su slijedili opći poremećaji te poremećaji dišnog sustava. Najčešći psihijatrijski poremećaji uključivali su agresivno ponašanje pacijenata, nemir ili agitaciju, neraspoloženost, anksioznost, iritabilnost, apatiju, te, najčešće, poremećaje spavanja kao što su nesanica ili noćne more.

Lijekovi koji su izazivali pojedine kategorije nuspojava bili su:

- A - montelukast (N=4), roflumilast (N=2), salmeterol/flutikazon, flutikazon, budesonid/formoterol
- B - montelukast.
- C - montelukast (N=3), ciklezonid, indakaterol
- D - montelukast (N=2), ciklezonid (N=2), indakaterol (N=2), beklometazon, salmeterol/flutikazon, flutikazon
- E - budesonid/formoterol, montelukast
- F - indakaterol (N=5), budesonid/formoterol, salmeterol/flutikazon, beklometazon, ciklezonid
- G - montelukast (N=2), beklometazon/formoterol, roflumilast
- H - flutikazon, budesonid/formoterol
- I - montelukast (N=3), roflumilast (N=3), teofilin
- J - roflumilast (N=4), salmeterol/flutikazon
- K - montelukast, teofilin, indakaterol, beklometazon
- L - ciklezonid
- M - budesonid/formoterol

55,56% slučajeva u kojima su prijavljene nuspojave iz skupine respiratornih poremećaja bilo je uzrokovano lijekom indakaterolom.

Među nuspojavama iz J kategorije (N=5), njih čak četiri su bile prouzrokovane primjenom lijeka roflumilast pri čemu je prijavljena nuspojava bila gubitak tjelesne mase. Prema SmPC-u, kod bolesnika liječenih roflumilastom češće je primijećen gubitak tjelesne težine u odnosu na one koji su uzimali placebo. Nakon prekida terapije roflumilastom većina bolesnika se vratila na početnu tjelesnu težinu nakon 3 mjeseca. Kod bolesnika niske tjelesne težine potrebno je na svakoj kontrolnoj posjeti provjeriti tjelesnu težinu. Bolesnicima treba savjetovati da se redovito važu. U slučaju neobjašnjivog i klinički značajnog gubitka tjelesne težine potrebno je prekinuti uzimanje roflumilasta i nastaviti praćenje tjelesne težine (<http://www.ema.europa.eu/>).

Također, primijećeno je da su nuspojave koje pripadaju kategoriji poremećaja kože i subkutanog tkiva iskusili uglavnom stariji pacijenti u dobi 50-68 godina.

Od pet slučajeva nuspojava prijavljenih kod djece, čak su četiri pripadala A kategoriji psihijatrijskih poremećaja, dok su u preostalom slučaju doživljene nuspojave iz kategorije respiratornih poremećaja.

Što se tiče ishoda nuspojava, u trenutku prijave, 56,82% pacijenata (N=25) se već oporavilo od nuspojava na lijek, 20,45% njih (N=9) se nije oporavilo, 4,55% (N=2) je bilo u procesu oporavka, dok za osam pacijenata nismo imali taj podatak.

Zastupljenost pojedinih lijekova u ispitivanim slučajevima prijavljenih nuspojava prikazana je u tablici broj 6.

**Tablica 6. Prikaz lijekova na koje su prijavljene nuspojave**

	broj lijekova (N)	postotak (%)
indakaterol	8	18,2
salmeterol/flutikazonpropionat	3	6,8
formoterol/budezonid	4	9,1
beklometazon dipropionat/formoterol fumarat	1	2,3
beklometazon	2	4,5
flutikazon	1	2,3
ciklezonid	7	15,9
teofilin	2	4,5
montelukast	10	22,7
roflumilast	6	13,6
ukupno	44	100,0

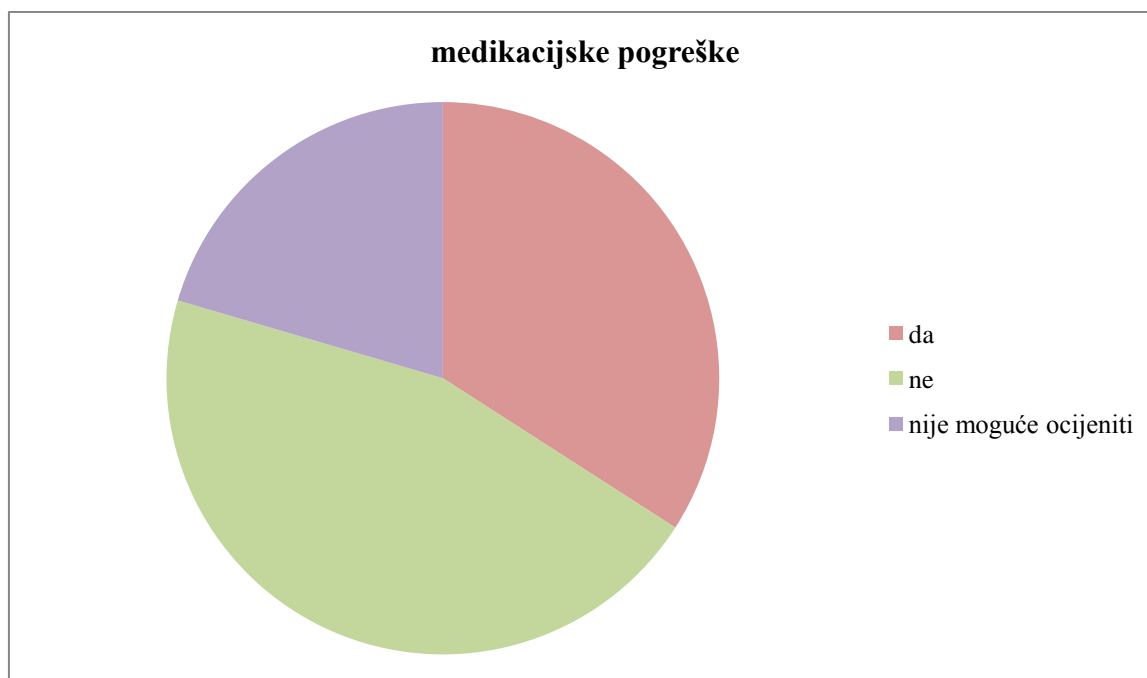
Može se primijetiti da su u najviše slučajeva nuspojave prijavljene na lijek montelukast (N=10, 22,73%). Montelukast je ujedno i lijek na kojeg je prijavljeno najviše nuspojava u pojedinačnom slučaju (N=8). Pacijentica je bila starije životne dobi (69 godina) i bolovala je od pet komorbiditeta (astma; hipertenzija; depresija; poremećaj lipida; oštećenje bubrežne funkcije). Nuspojave su okarakterizirane kao ozbiljne i bile su anksioznost; miopatija; poremećaji sna; noćne more; malaksalost; suhoća usta; bol u mišićima; edem.

Idući lijek na kojeg je prijavljeno najviše nuspojava bio je indakaterol (N=8). Zanimljivo je napomenuti kako nijedna od tih prijavljenih nuspojava nije bila medikacijska pogreška, već su nuspojave prouzrokovane isključivo djelovanjem lijeka. Sve prijavljene nuspojave bile su tipične i očekivane nuspojave lijeka indakaterola i nisu bile ozbiljne: bol u prsištu, suhi kašalj, oticanje nogu, glavobolja.

Sedam slučajeva prijavljenih nuspojava bilo je na lijek ciklezonid i nijedan slučaj nije uzrokovan medikacijskom pogreškom. Od ukupno sedam prijavljenih slučajeva nuspojava na lijek ciklezonid, čak u 42,86% slučajeva radilo se o ozbiljnom tipu nuspojave (N=3). Radilo se o tzv. „*step down*“ postupku kada se kod pacijenata s dobro reguliranom bolešću po smjernicama za liječenje poduzima „korak natrag“ u terapiji. Imali smo slučaj pacijenta (34 godine) koji je bolovao od astme, alergijskog rinitisa i hipertenzije. Pacijent inače od djetinjstva boluje od kroničnog astmatičnog bronhitisa. Uobičajena terapija mu je bila budesonid/formoterol inhaler 250 µg 2x1 udah, ali je na zadnjem kontrolnom pregledu FEV1 bio 89% te je liječnica poduzela u skladu s GINA smjernicama tzv. „*step down*“ terapije i uvela ciklezonid. Prilikom primjene lijeka pacijent je prijavio nuspojave gušenje, nelagodu te izostanak djelovanja lijeka. Nakon prijavljenih tegoba, pacijentu je ponovo uveden budesonid/formoterol u terapiju te se stanje popravilo. Stoga možemo tvrditi kako se u ovim slučajevima ne radi o medikacijskoj pogrešci jer su liječnici postupili sukladno smjernicama za liječenje bolesti, nuspojave su primijećene na vrijeme, te su se pacijenti brzo oporavili.

### 4.3. Medikacijske pogreške prema P-metodi

Od ukupno 44 slučajeva u kojima je bolesnik iskusio nuspojave na lijek, identificirali smo medikacijske pogreške u 15 slučajeva, što čini 34,10%. Referirajući se na SmPC i smjernice za liječenje astme i KOPB-a, određeno je nešto više medikacijskih pogreški prema smjernicama za liječenje. Prema P-metodi procijenjeno je da je 15 slučajeva nuspojava moglo biti spriječeno (34,10%), 20 nije moglo biti spriječeno (45,45%), a za njih 9 nije bilo moguće ocijeniti radi li se o medikacijskoj pogrešci zbog nedovoljno podataka (20,45%).



**Slika 1. Prikaz učestalosti medikacijskih pogreški**

Najčešći kriteriji prema P-metodi koji su identificirali medikacijsku pogrešku bili su:

- uskraćivanje potrebnog lijeka (kategorija 14). U čak šest slučajeva (40%) pacijenti nisu dobili potreban lijek, zbog čega su iskusili nuspojave. Slučajevi nuspojava koje su u suštini bile medikacijske pogreške prouzrokovane uskraćivanjem potrebnog lijeka bili su prijavljeni na lijekove roflumilast i beklometazon/formoterol. Od

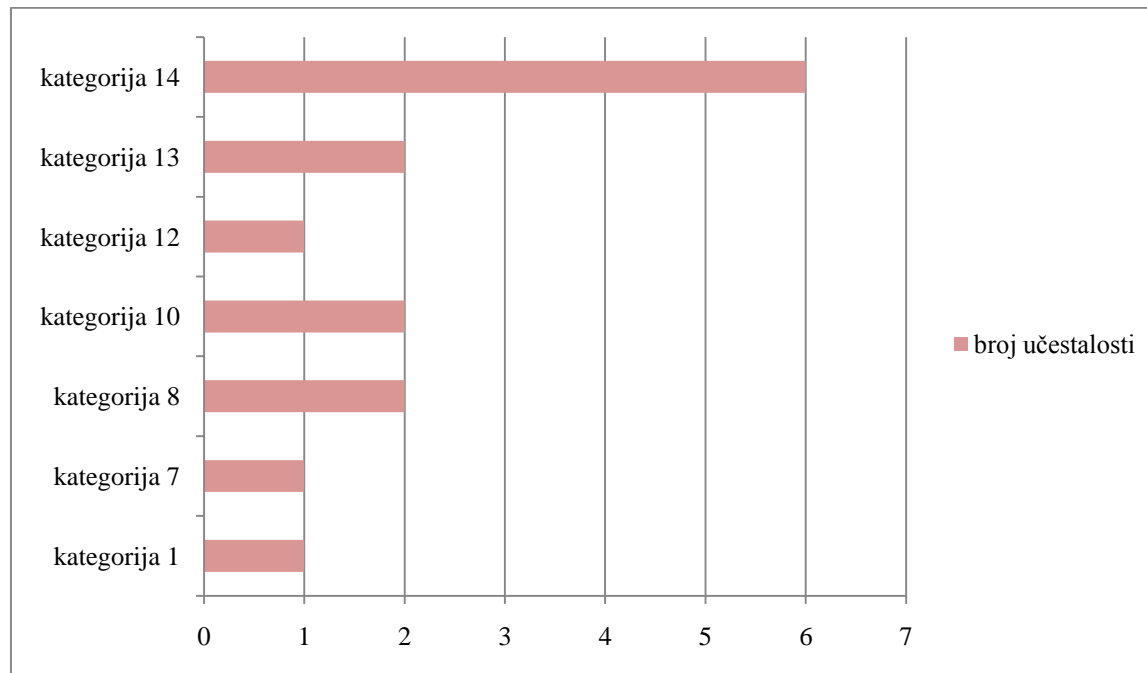
prijavljenih nuspojava pacijenti su iskusili gastrointestinalne nuspojave (bol u abdomenu, mučninu), te gubitak tjelesne težine. Jedan slučaj medikacijske pogreške identificirane ovom kategorijom, rezultirao je ozbiljnim tipom nuspojava prijavljenih na lijek roflumilast (krvarenje iz kolona). Svi pacijenti su se u vrijeme prijave nuspojava oporavili od njih.

- duplikacija terapije (kategorija 13) (N=2). Lijekovi na koje su prijavljene nuspojave bili su montelukast i beklometazon. U prvom slučaju duplikacije terapije pacijentica je uzimala dva ista lijeka montelukast od različitih proizvođača u isto vrijeme. Pacijentica je zbog medikacijske pogreške iskusila čak osam nuspojava, što je ujedno i najveći prijavljen broj nuspojava kod ispitanika, te su okarakterizirane kao ozbiljne (anksioznost; miopatija; poremećaji sna; noćne more; malaksalost; suhoća usta; bol u mišićima; edem). U drugom prijavljenom slučaju, pacijentici je u terapiju pogrešno uveden dodatan inhalacijski kortikosteroid (beklometazon) iako je već imala postojeću terapiju inhalacijskim kortikosteroidima (LABA+ICS).
- pogrešno propisivanje lijekova sukladno stanju bolesnika (kategorija 10) (N=2). U prvom slučaju, prijavljena je nuspojava hiperglikemije i dovodi se u izravnu vezu sa suspektnim lijekom salmeterol/flutikazonom. U SmPC-u je naveden porast glukoze u krvi kod dijabetičara što treba uzeti u obzir prilikom propisivanja ovog lijeka bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju šećernu bolest (<http://www.halmed.hr//upl/lijekovi/SPC>). Drugi slučaj medikacijske pogreške po ovoj kategoriji identificiran je u slučaju propisivanja teofilina. Slučaj je bio prijavljen za pacijenta od 64 godine koji je bolovao od pet komorbiditeta; KOPB, gastritis, hipertenzija, srčano zatajenje, lumbosakralni sindrom. Naime, prema SmPC-u, izlučivanje teofilina smanjeno je kod bolesnika starijih od 60 godina, osobito ako imaju zatajenje srca ili ishemijsku bolest srca, a posebno se oprezno teofilin daje bolesnicima s hipertenzijom (<http://www.halmed.hr//ulp/lijekovi/SPC>).
- pogrešna indikacija (kategorija 8) (N=2). Oba prijavljena slučaja nuspojava bili su na lijek montelukast koji je bio propisan za indikacije perzistentni kašalj i bronhalnu opstrukciju.
- pogrešna doza lijeka (kategorija 1). Prijavljene nuspojave na lijek flutikazon su već prethodno okarakterizirane prilikom prijave kao medikacijska pogreška. Osoba koja

je podnijela prijavu nuspojave, odnosno medikacijske pogreške, bila je farmaceut. Radilo se o prekoračenoj maksimalnoj dnevnoj dozi lijeka s obzirom na dob pacijentice (dijete od osam godina), a prijavljene nuspojave bile su psihijatrijskog tipa (anksioznost; loše raspoloženje; iritabilnost).

- pogrešan način primjene (kategorija 7). Prijavljene nuspojave bile su na lijek budesonid/formoterol, a radilo se o neispravnoj tehnici inhaliranja. Pacijent je samostalno prijavio nuspojave promuklost i suhi kašalj koji su se javili neposredno nakon primjene lijeka.
- poznata interakcija lijekova (kategorija 12). Prijavljene nuspojave bile su na lijek teofilin. Teofilin kao lijek s uskom terapijskom širinom stupa u brojne interakcije s drugim lijekovima, te je u ovom slučaju bilo potrebno prilagoditi njegovu dozu. Radilo se o slučaju pacijenta koji boluje od KOPB-a i opstruktivnog bronhitisa. U terapiji su mu bili propisani azitromicin i teofilin koji stupaju u blagu interakciju. Naime, uzimanje azitromicina može pojačati djelovanje teofilina, što može dovesti do nuspojava kao što su mučnina i povraćanje. Prijavljene nuspojave bile su bol u žličici uz mučninu. Također, teofilin u ovom slučaju nije bio terapija izbora jer su niske doze korisne u prevenciji egzacerbacija, ali bez učinka na plućnu funkciju; znatniji bronhodilatacijski učinak postiže se tek višim dozama teofilina što uzrokuje česte nuspojave.

### Grafički prikaz 5. Najčešći kriteriji prema kojima je identificirana medikacijska pogreška



1-pogrešna doza lijeka, 7-pogrešan način primjene, 8-pogrešna indikacija, 10-pogrešno propisivanje sukladno stanju bolesnika, 12-poznata interakcija lijekova, 13-duplikacija, 14-uskraćivanje potrebnog lijeka

Istraživanja koja su određivala nuspojave koje su se mogle spriječiti prema P-metodi su malobrojna (Sessa i sur., 2017a; Sessa i sur. 2017b). 2017. godine, talijanski tim za utvrđivanje preventabilnosti, proveo je ispitivanje u regiji Kampaniji na jugu Italije. Koristeći P-metodu, ispitivali su preventabilnost spontano prijavljenih nuspojava nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL). Ispitivanje je obuhvaćalo 550 slučajeva spontano prijavljenih nuspojava, za koje se pokazalo da se njih 94 (17,1%) moglo spriječiti. 90,5% nuspojava koje su mogle biti spriječene bile su rezultat djelovanja zdravstvenih djelatnika, dok je 9,5% bilo vezano za pacijentov način ponašanja. Najčešći kriteriji preventabilnosti bili su uskraćivanje potrebnog lijeka (28,6%), što je u skladu s našim rezultatima. Nadalje, i ostale kategorije po kojima su ustanovljene preventabilne nuspojave podudaraju se s našim rezultatima, primjerice poznata interakcija lijekova (19,7%), pogrešna indikacija (14,2%), te duplikacija terapije (10%) (Sessa i sur. 2017). Jedino kriteriji preventabilnosti „neispravna dužina provođenja terapije“ i „dokumentirana hipersenzitivnost na



primijenjeni lijek ili skupinu iz koje je lijek“ nisu bili zapaženi u našem istraživanju, moguće zbog nebilježenja takvih podataka pri prijavi nuspojava lijekova.

Najviše medikacijskih pogreški bio je prouzrokovano je lijekom roflumilast (N=5). U ovim slučajevima pacijenti su болоvali od KOPB-a stupnja C ili D, a liječnici nisu postupili sukladno GOLD smjernicama za njihov stupanj bolesti. Naime, u nekoliko spomenutih slučajeva, roflumilast je korišten kao monoterapija, iako se u Sažetku opisa svojstava lijeka navodi da je indiciran za terapiju održavanja teškog KOPB-a (postbronhodilatacijski FEV1 < 50% predviđenoga), kao dodatak liječenju bronhodilatatorima. Sukladno navedenom, identificirali smo medikacijsku pogrešku prema P-metodi po kategoriji 14 (uskraćivanje potrebnog lijeka). U niti jednog ispitanika nije bio naveden bronhodilatator kao dodatna terapija. Stoga, smatramo da bi se neke od prijavljenih nuspojava antiastmatika mogle spriječiti češćom primjenom preporuka koje daju smjernice za liječenje astme i KOPB-a.

Na problem nepostojanja indiciranog lijeka u terapiji ukazala su i druga istraživanja; u radu koji je u Sjedinjenim Američkim Državama istraživao terapijske probleme na uzorku od 22 624 ispitanika neovisno o dijagnozi ustanovljeno je da je najčešći terapijski problem bila potreba za uvođenjem nove terapije u svrhu prevencije ili liječenja određenog medicinskog stanja, što je činilo čak trećinu svih identificiranih terapijskih problema (Cipolle i sur., 2012).

U drugim je pak slučajevima u kojima je prijavljena nuspojava na roflumilast pacijentima bila neopravdano propisana prekomjerna medikacija. Za stupanj C KOPB-a pacijentima je bio propisan dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (tiotropij), ali i dugodjelujući agonist beta 2 receptora (LABA) + inhalacijski kortikosteroid (ICS) (u smjernicama je kategorija ILI), a također je uveden i inhibitor fosfodiesteraze-4 (PDE4) roflumilast. Općenito, među pacijentima za koje su bile prijavljene nuspojave na lijekove s djelovanjem na sustav dišnih organa, primijetili smo da niti u slučaju KOPB-a niti astme terapija često nije bila propisana prema smjernicama za liječenje tih bolesti (GOLD i GINA) što se moglo dovesti u vezu s nuspojavama na lijek. Često su pacijentima davani lijekovi čija primjena se preporuča u kasnijim stadijima bolesti. Drivenes i suradnici (2014.) ispitivali su propisivanje ICS/LABA lijekova u primarnoj zdravstvenoj skrbi u periodu od 2009.-2010. godine kako bi vidjeli pridržavaju li se liječnici GOLD smjernica. Pokazalo se kako se kombinacija ICS/LABA lijekova prekomjerno koristi, čak

i kod blažih oblika KOPB-a kada se prema smjernicama ne preporuča njihovo uvođenje (Drivenes i sur., 2014).

Idući najzastupljeniji lijek čija je primjena dovela do medikacijskih pogreški bio je montelukast (N=3) prema kriterijima duplikacija terapije (kategorija 13) i kriva indikacija (kategorija 8). Od deset slučajeva nuspojava prijavljenih na montelukast tri su bila rezultat medikacijske pogreške. U dva slučaja, medikacijske pogreške vezane uz montelukast su se dogodile jer nije bilo opravdane indikacije za njegovu primjenu (bronhalna opstrukcija; perzistentni kašalj). U trećem slučaju radilo se o dupliciranju terapije, gdje su pacijentici propisana i izdana dva lijeka generičkog imena montelukast, ali od različitih proizvođača i različitog zaštićenog trgovačkog imena. Pacijentica je, ne znajući, koristila oba lijeka u istom vremenskom periodu te iskusila nuspojave zbog prekomjerne koncentracije montelukasta. Ovo je ujedno slučaj gdje je prijavljen najveći broj nuspojava (N=8), kao što je opisano u prethodnom poglavlju. S obzirom da je bila riječ o pacijentici starije životne dobi (69 godina), koja je bolovala od pet komorbiditeta (astma; hipertenzija; depresija; poremećaj lipida; oštećenje bubrežne funkcije), medikacijska pogreška je u ovome slučaju bila značajna te ukazuje na važnost detaljne provjere pacijentove medikacijske povijesti i provjere razumijevanja propisane terapije kako bi se ubuduće izbjegle slične pogreške. Ovo istraživanje je pokazalo da je montelukast bio lijek koji je u najviše slučajeva doveo do nuspojava, a drugi najčešći lijek koji se mogao povezati s medikacijskim pogreškama. Među tim slučajevima primijećeno da je montelukast bio propisan nekim pacijentima, kojima bi inhalacijski kortikosteroidi bili bolji izbor za kontrolu njihove bolesti. Jedna od mogućnosti ovakvog trenda propisivanja lijeka montelukasta mogla bi biti njegova „jednostavnija“ upotreba. Naime, pacijenti često smatraju oralnu primjenu lijeka jednostavnijom od inhalacijske. Kelloway i suradnici (1994.) u svom su radu ispitivali suradljivost pacijenata koji boluju od astme. Ispitivanje je obuhvaćalo 276 pacijenata koji su u terapiji imali propisan inhalacijski protuupalni lijek i oralni teofilin. Rezultati su pokazali kako je suradljivost pacijenata bila značajno veća kod pacijenata kojima je prepisan oralni teofilin nego kod pacijenata sa dva inhalacijska protuupalna lijeka ( $P=.0001$ ). Nije bilo značajnih razlika u suradljivosti pacijenata što se tiče učestalosti primjene (dva puta dnevno u usporedbi sa tri puta dnevno ili više) za navedene skupine lijekova ( $P=.6517$ ) (Kelloway i sur., 1994.). Nadalje, veliki broj pacijenata i liječnika možda strahuje od sistemskih nuspojava inhalacijskih kortikosteroida. Colice (2013.) u svom radu navodi kako su inhalacijski

kortikosteroidi prema smjernicama terapija izbora kod blago perzistentne astme, međutim američki liječnici zanemaruju ovu preporuku i postupaju sukladno vlastitoj percepciji omjera rizika i koristi inhalacijskih kortikosteroida te posežu za lijekom koji opterećuje zdravstveni sustav i pacijente. Također, u studiji iz 2014. Calapai i suradnici su kao najčešće nuspojave na lijek montelukast naveli agitaciju, anksioznost, depresiju, poremećaje spavanja, halucinacije, ošamućenost, suicidalne misli, tremor, neuropatije i okarakterizirali ih kao ozbiljne. S obzirom da se montelukastu kod propisivanja često daje prednost, iako su inhalacijski kortikosteroidi lijek izbora, potrebno je pažljivo ocijeniti omjer rizika i koristi s obzirom na ozbiljnost nuspojava (Calapai i sur. 2014.).

Nuspojave su prijavljene za čak petero djece u dobi 2, 4, 8, 12 i 13 godina, od kojih su dvije bile medikacijske pogreške. U prvom slučaju medikacijske pogreške radilo se o ženskom djetetu od dvije godine kojem je propisan lijek montelukast za indikaciju bronhalne opstrukcije. Pacijentica nije imala dijagnosticiranu astmu, te je u ovom slučaju upitna indikacija za terapiju koja je rezultirala nuspojavama kao što su agresivno ponašanje, nemir i poremećaj spavanja. Treba napomenuti kako montelukast u svakom slučaju nije prva linija liječenja astme prema GINA smjernicama, te bi njegova upotreba u ovoj situaciji bila neopravdana. U svom radu, Bush (2015.) navodi kako je klinički značajno većem broju djece propisan lijek montelukast nego što bi se iz literature moglo predvidjeti s obzirom na njegov terapijski odgovor. Bush navodi kako je važno ne zadržavati djecu na terapiji s montelukastom ako nema zadovoljavajućih terapijskih odgovora na lijek. U drugom slučaju se radilo o osmogodišnjoj pacijentici koja je imala nuspojave na lijek flutikazon kao što su anksioznost, loše raspoloženje, bol u prsištu, iritabilnost, a do navedenog je dovela pogrešno propisana doza lijeka. Prema SmPC-u, djeca iznad 4 godine mogu uzimati maksimalno 200 µg lijeka dva puta dnevno. Pacijentica je uzimala 250 µg dva puta dnevno, što je konačno rezultiralo nuspojavama zbog prevelike dnevne doze lijeka za njenu dob. Važno je istaknuti kako je ovo jedini od 44 slučaja gdje je prilikom prijave nuspojave prethodno identificirana i okarakterizirana medikacijska pogreška. Osoba koja je to primijetila i podnijela prijavu za nuspojavu bila je farmaceut. Očito je da ne postoji dovoljna osviještenost među zdravstvenim radnicima o prijavi medikacijskih nuspojava. Najnovije istraživanje (Newbouldt, 2017) čiji je cilj bio okarakterizirati spontano prijavljene slučajeve medikacijskih pogrešaka u razdoblju od 2002-2015 putem EudraVigilance sustava prije objavljivanja EU smjernica dobre prakse, pokazalo je da je broj prijava kontinuirano rastao te je dosegao vrhunac do 2012 godine.

Stoga, je teško razjasniti naše rezultate, koji pokazuju da je u 2013. godini prijavljena samo jedna medikacijska pogreška povezana sa spontano prijavljenim nuspojavama na antiastmatike, što čini 6,7% od svih medikacijskih pogreški identificiranih P-metodom u ovome radu.

Ostali lijekovi koji su doveli do nuspojava kod djece bili su:

- salmeterol/flutikazon gdje su roditelji djeteta (12 godina) primijetili umor, bezvoljnost, malaksalost bez drugih promjena, te je prekinuto liječenje lijekom salmeterol/flutikazon nakon čega su se nuspojave povukle.
- ciklezonid. Pacijentica (13 godina) je iskusila gušenje pri primjeni lijeka što je očekivana nuspojava lijeka ciklezonida. Lijek je potom zamijenjen s flutikazonom kojeg je uzimala ranije bez problema te je terapija prošla bez nuspojava.

U svim slučajevima, osim jednoga, do medikacijske pogreške je došlo pri propisivanju lijeka (93,33%). U tom izoliranom slučaju, do medikacijske pogreške je došlo zbog neadekvatne primjene inhalacijskog lijeka budezonid/formoterol, odnosno zbog neispravne tehnike inhaliranja pri čemu su se javile karakteristične nuspojave: promuklost i suhi kašalj. Nuspojave bi se pojavile neposredno nakon primijenjene doze lijeka, a trajale bi dva do tri sata. Osoba odgovorna za nastanak medikacijske pogreške bio je sam pacijent, iako je riječ i o propustu zdravstvenih radnika, kako liječnika, tako i ljekarnika, koji nisu pacijentu dovoljno dobro objasnili pravilnu primjenu lijeka i provjerili njegovo razumijevanje.

## 5. ZAKLJUČCI

U ovome radu identificirane su nuspojave antiastmatika koje su mogle biti spriječene. Na temelju rezultata i rasprave možemo zaključiti sljedeće:

- Pojavnost medikacijskih pogreški upućuje na potrebu za njihovim utvrđivanjem i bilježenjem, a sve u cilju unaprjeđenja terapije.
- Najčešći razlog utvrđenim medikacijskim pogreškama bio je uskraćivanje lijeka koji preporučaju smjernice za liječenje astme i KOPB i u najviše analiziranih slučajeva se odnosio na roflumilast.
- Suspekti lijek u najviše slučajeva prijavljenih nuspojava bio je montelukast.
- Od svih prijavljenih slučajeva, samo je jedan prethodno bio okarakteriziran kao medikacijska pogreška što ukazuje na nedovoljnu educiranost zdravstvenih radnika o prijavljivanju medikacijskih pogrešaka.
- P-metoda se pokazala kao dobar alat za utvrđivanje medikacijskih pogrešaka, a najveći nedostatak primjene metode je bio nedostatak nekih podataka o pacijentu potrebnih za analizu.

## 6. LITERATURA

ATK klasifikacija – Mediatelly Baza Lijekova, <https://mediately.co/hr/atcs>. Datum pristupa: 18.7.2017.

Bačić-Vrca V, Božikov V, Bećirević-Laćan M, Biruš M. Prescribing medication errors in hospitalised patients: A prospective study. *Acta Pharm*, 2005, 55, 157–167. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/16753>. Datum pristupanja: 3.8.2017.

Bush A. Montelukast in paediatric asthma: where we are now and what still needs to be done?. *Paediatr Respir Rev*, 2015, 16(2), 97-100. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499571>. Pristupljeno: 22.3.2018.

Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology*, 2014, 9, 60-70. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196099>. Pristupljeno: 14.3.2018.

Cesarec M, Grizelj M, Novak I, Rehorović Z. Prepoznavanje i prijava nuspojava. *Medicus*, 2017, 26(1), 59-67. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/185272>. Datum pristupa: 21.7.2017.

Cipolle RJ, Morley PC, Strand LM. Drug therapy problems. U: Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management. Weitz M, Naglieri C, urednici, New York, The McGraw-Hill Companies, 2012, str 141 – 182.

Colice GL. The misuse of asthma drugs. 2013. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734651#>. Datum pristupa: 10.3.2018.

Drivenes E, Østrem A, Melbye H. Predictors of ICS/LABA prescribing in COPD patients: a study from general practice. *BMC farm pract*, 2014, 15, 42. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983887/>. Pristupljeno 16.3.2018.

Drugs Interaction Checker. Dostupno na: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](https://www.drugs.com/drug_interactions.php). Datum pristupa: 14.10.2017.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 356, 1255-1259. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072960>. Pristupljeno: 21.3.2018.

European Medicines Agency (EMA). Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. EMA/762563/2014. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/11/WC500196979.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196979.pdf). Pristupljeno: 20.3.2018.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf). Datum pristupa: 11.6. 2017.

Francetić I, Anić B, Barbarić Babić V, Barić I, Barišić B, Begovac J i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 12.

Francetić I, Anić B, Barbarić Babić V, Barić I, Barišić B, Begovac J i suradnici. Lijekovi za liječenje opstruktivnih dišnih puteva. U: Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 726-748.

GINA. A pocket guide for asthma management and prevention. 2016. Globale Initiative for Asthma. Dostupno na: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Pristupljeno: 21.7.2017.

Goedecke T, Ord K, Newbould V, Brosch S, Arlett P. Medication errors: new EU good practise guide on risk minimisation and error prevention. *Drug Saf*, 2016, 39, 491-500. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-016-0410-4>. Pristupljeno: 22.3.2018.

GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. 2017. Dostupno na: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>. Datum pristupa: 21.7.2017.

HALMED. Farmakovigilancija. 40 godina spontanog prijavljivanja nuspojava u Hrvatskoj. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/>. Datum pristupa: 18.7.2017.

HALMED. Farmakovigilancija. Lista ozbiljnih nuspojava. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>. Datum pristupa: 18.7.2017.

Hećimović A, Peroš-Golubičić T. Liječenje astme. *Medix*, 2014, 109/110. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/126910>. Datum pristupa: 14.11.2017.

Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*, 2003, 60(17), 1750-1759.

Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med*, 1994, 154(12), 1349-1352.

Koršić M, Badovinac S, Roglić M, Čučević B. Liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti. *Medix*, 2014, 109/110. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/127091>. Datum pristupanja: 14.11.2017.

Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med*, 1999, 159(9), 941-955.

Mediatelly Baza Lijekova. Dostupno na: <https://mediatelly.co/hr/drugs>. Pristupljeno 11.7.2017.

MedRA. Introductory Guide. Version 13.1. 2010. Dostupno na: [https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_13\\_1\\_english.pdf](https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_13_1_english.pdf). Pristupljeno: 23.3.2018.

MKB-10, Mediatelly Baza Lijekova. Dostupno na: <https://mediatelly.co/hr/icd/>. Pristupljeno 11.7.2017.



Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual. Saf Health Care*, 2014, 13(4), 306-314. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289635>. Pristupljeno: 12.2.2018.

Newbould V, Le Meur S, Goedecke T, Kurz X. Medication Errors: A Characterisation of Spontaneously Reported Cases in EudraVigilance. *Drug saf*, 2017, 40(12), 1241-1248.

Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 83 (NN/83/13). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html). Datum pristupa: 10.11.2017.

Sessa M, Rafaniello C, Sportiello L, Mascolo A, Scavone C, Maccariello A, Iannaccone T, Fabrazzo M, Berrino L, Rossi F, Capuano A. Campania Region (Italy) spontaneous reporting system and preventability assessment through a case-by-case approach: a pilot study on psychotropic drugs. *Expert Opin Drug Saf.*, 2016, 15, 9-15. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27875917>. Pristupljeno: 16.3.2018.

Sessa M, Sportiello L, Mascolo A, Scavone C, Gallipoli S, di Mauro G, Cimmaruta D, Rafaniello C, Capuano A. Campania Preventability Assessment Committee (Italy): A Focus on the Preventability of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs' Adverse Drug Reactions. *Front. Pharmacol.*, 2017, 8, 305. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00305>. Pristupljeno: 16.3.2018.

SmPc indakaterol. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001179/WC500095209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf). Pristupljeno: 18.2.2018.

SmPc salmeterol/flutikazon. Dostupno na: [http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-16-01-30-32.pdf](http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-01-30-32.pdf). Pristupljeno: 18.2.2018.

SmPc teofilin. Dostupno na: [http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-12-02-205.pdf](http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-12-02-205.pdf). Pristupljeno 28.2.2018.

WHO. Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. Geneva 2014. Dostupno na:

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/emp\\_mes/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/emp_mes/en/). Datum pristupa: 11.10.2017.

Zakon o lijekovima, 2013, Zagreb, Narodne novine, br. 76 (NN/76/13, 90/14). Dostupno na:

[https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html). Datum pristupa: 10.11.2017.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Cilj ovog rada bio je istražiti, identificirati i opisati spontano prijavljene nuspojave HALMED-u na antiastmatike te analizirati jesu li prijavljene nuspojave mogle biti spriječene, tj. jesu li bile rezultat medikacijskih pogreška.

U istraživanje su bile uključene sve prijavljene nuspojave u 2013. godini čiji je suspektan lijek bio iz skupine lijekova s djelovanjem na sustav dišnih organa koji prema ATK klasifikaciji pripadaju skupini R03. Uključeno je ukupno 44 slučaja. Podatci su obrađeni i opisani pomoću Microsoft Office Excel 2007 programa. Pri identifikaciji medikacijskih pogreški među spontano prijavljenim nuspojavama korištena je prethodno validirana P-metoda. Među analiziranim slučajevima bio je podjednak broj muškaraca i žena: 17 osoba ženskog spola (51,4%) i 18 osoba muškog spola (48,6%). Prosječna životna dob pacijenata iznosila je 50,36 godina (SD=22,59). Pacijenti obuhvaćeni ovim ispitivanjem u svojoj su terapiji imali jedan od deset različitih lijekova za liječenje astme i KOPB-a. To su bili: indakaterol, salmeterol/flutikazon, formoterol/budezonid, beklometazon/formoterol, beklometazon, flutikazon, ciklezonid, teofilin, montelukast i roflumilast. Od ukupno 44 prijavljenih slučajeva nuspojava, njih 15 je bilo rezultat medikacijske pogreške. Suspektan lijek u najviše slučajeva prijavljenih nuspojava bio je montelukast (N=10), a u tri slučaja nuspojave montelukasta su bile rezultat medikacijske pogreške. Najviše medikacijskih pogreški prouzrokovano je lijekom roflumilastom. Radi se o pet slučajeva gdje je identificirana medikacijska pogreška bila vezana uz uskraćivanje potrebnog lijeka, što je ujedno i najčešći kriterij po kojem se mogla identificirati medikacijska pogreška (40% slučajeva). U ispitivanju su također identificirane medikacijske pogreške prema kriterijima preventabilnosti: duplikacija terapije (13,33%), pogrešno propisivanje lijekova sukladno stanju bolesnika (13,33%), pogrešna indikacija (13,33%), pogrešna doza (6,67%), pogrešan način primjene (6,67%) i poznata interakcija lijekova (6,67%).

Pridržavanje međunarodno prihvaćenih smjernica liječenja GINA i GOLD, uvelike može unaprijediti terapiju i smanjiti medikacijske pogreške koje dovode do nuspojava lijekova. Samo jedan analizirani slučaj je bio okarakteriziran kao medikacijska pogreška pri prijavi. Pojavnost medikacijskih pogreški među spontano prijavljenim nuspojavama na lijekove u liječenju kroničnih respiratornih bolesti nije zanemariva. Potrebno je uložiti dodatne napore u

osvješćivanje zdravstvenih radnika o prijavljivanju medikacijskih pogreški u Republici Hrvatskoj.

**Ključne riječi:** nuspojava; medikacijska pogreška; kronične respiratorne bolesti; P-metoda; GINA; GOLD

The aim of this study was to investigate, identify and describe adverse drug reactions (ADRs) of antiasthmatics reported to HALMED and to analyse if they could have been prevented.

The study included all ADRs that have been reported in 2013 with a suspect drug with ATC/DDD index R03 - drugs for obstructive airway diseases. There were 44 cases of patients who experienced at least one ADR or more. The P-method was used to detect the medication errors among ADRs reported to HALMED. Data were analysed and described using Microsoft Office Excel 2007 program. Of the total number of patients, 17 (51,4%) were female and 18 (48,6%) male. Onset age was known for 39 patients, with an average lifespan of 50,56 years (SD=22,59). Patients included in this study had one of ten different drugs used in treating asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The drugs were: indacaterol, fluticasone/salmeterol, budesonide/formoterol, beclomethasone/formoterol, beclomethasone, fluticasone, ciclesonide, theophylline, montelukast and roflumilast. The suspect drug in most cases was montelukast (N=10) and in three of those cases reported ADRs were a result of medication error.

Out of 44 cases of ADRs, 15 were results of medication errors. Only one case was previously described in its report as a medication error, while the others were treated as side effects. The drug responsible for the highest number of preventable ADRs was roflumilast (N=5) based on the criteria „Necessary medication not given?“. That is also the most common identified criteria (40% of all preventable ADRs in the study). Other identified criteria for ADRs preventability were: therapeutic duplication (13,33%), inappropriate prescribing according to characteristics of the patient (13,33%), wrong indication (13,33%), incorrect dose (6,67%), drug administration error (6,67%) and labeled drug-drug interaction (6,67%).

The incidence of ME among spontaneously reported ADRs on drugs for obstructive airway diseases is not negligible. We believe that following the guidelines for treatment of asthma (GINA) and COPD (GOLD) could improve the therapy and downsize the number of ADRs which could have been prevented. Therefore, there is a need of increasing the awareness among health-care workers on reporting medication errors in Croatia.

**Key words:** adverse drug reaction; medication error; chronic respiratory diseases; P-method; GINA; GOLD



# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Procjena nuspojava antiastmatika koje su mogle biti spriječene P-metodom Svjetske zdravstvene organizacije

Bruna Bilac

### SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je istražiti, identificirati i opisati spontano prijavljene nuspojave HALMED-u na antiastmatike te analizirati jesu li prijavljene nuspojave mogle biti spriječene, tj. jesu li bile rezultat medikacijskih pogreška.

U istraživanje su bile uključene sve prijavljene nuspojave u 2013. godini čiji je suspektan lijek bio iz skupine lijekova s djelovanjem na sustav dišnih organa koji prema ATK klasifikaciji pripadaju skupini R03. Uključeno je ukupno 44 slučaja. Podatci su obrađeni i opisani pomoću Microsoft Office Excel 2007 programa. Pri identifikaciji medikacijskih pogreški među spontano prijavljenim nuspojavama korištena je prethodno validirana P-metoda. Među analiziranim slučajevima bio je podjednak broj muškaraca i žena: 17 osoba ženskog spola (51,4%) i 18 osoba muškog spola (48,6%). Prosječna životna dob pacijenata iznosila je 50,36 godina ( $SD=22,59$ ). Pacijenti obuhvaćeni ovim ispitivanjem u svojoj su terapiji imali jedan od deset različitih lijekova za liječenje astme i KOPB-a. To su bili: indakaterol, salmeterol/flutikazon, formoterol/budezoniid, beklometazon/formoterol, beklometazon, flutikazon, ciklezoniid, teofilin, montelukast i roflumilast. Od ukupno 44 prijavljenih slučajeva nuspojava, njih 15 je bilo rezultat medikacijske pogreške. Suspektan lijek u najviše slučajeva prijavljenih nuspojava bio je montelukast ( $N=10$ ), a u tri slučaja nuspojave montelukasta su bile rezultat medikacijske pogreške. Najviše medikacijskih pogreški prouzrokovano je lijekom roflumilastom. Radi se o pet slučajeva gdje je identificirana medikacijska pogreška bila vezana uz uskraćivanje potrebnog lijeka, što je ujedno i najčešći kriterij po kojem se mogla identificirati medikacijska pogreška (40% slučajeva). U ispitivanju su također identificirane medikacijske pogreške prema kriterijima preventabilnosti: duplikacija terapije (13,33%), pogrešno propisivanje lijekova sukladno stanju bolesnika (13,33%), pogrešna indikacija (13,33%), pogrešna doza (6,67%), pogrešan način primjene (6,67%) i poznata interakcija lijekova (6,67%).

Pridržavanje međunarodno prihvaćenih smjernica liječenja GINA i GOLD, uvelike može unaprijediti terapiju i smanjiti medikacijske pogreške koje dovode do nuspojava lijekova. Samo jedan analizirani slučaj je bio okarakteriziran kao medikacijska pogreška pri prijavi. Pojavnost medikacijskih pogreški među spontano prijavljenim nuspojavama na lijekove u liječenju kroničnih respiratornih bolesti nije zanemariva. Potrebno je uložiti dodatne napore u osvješćivanje zdravstvenih radnika o prijavljivanju medikacijskih pogreški u Republici Hrvatskoj.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranica, 6 tablica, 5 grafičkih prikaza, 1 sliku i 38 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: nuspojava; medikacijska pogreška; kronične respiratorne bolesti; P-metoda; GINA; GOLD

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Lidija Bach Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: travanj 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

### Preventability assessment of adverse drug reactions on antiasthmatic drugs by World Health Organization P-method

**Bruna Bilac**

#### SUMMARY

The aim of this study was to investigate, identify and describe adverse drug reactions (ADRs) of antiasthmatics reported to HALMED and to analyse if they could have been prevented.

The study included all ADRs that have been reported in 2013 with a suspect drug with ATC/DDD index R03 - drugs for obstructive airway diseases. There were 44 cases of patients who experienced at least one ADR or more. The P-method was used to detect the medication errors among ADRs reported to HALMED. Data were analysed and described using Microsoft Office Excel 2007 program. Of the total number of patients, 17 (51,4%) were female and 18 (48,6%) male. Onset age was known for 39 patients, with an average lifespan of 50,56 years (SD=22,59). Patients included in this study had one of ten different drugs used in treating asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The drugs were: indacaterol, fluticasone/salmeterol, budesonide/formoterol, beclomethasone/formoterol, beclomethasone, fluticasone, ciclesonide, theophylline, montelukast and roflumilast. The suspect drug in most cases was montelukast (N=10) and in three of those cases reported ADRs were a result of medication error.

Out of 44 cases of ADRs, 15 were results of medication errors. Only one case was previously described in its report as a medication error, while the others were treated as side effects. The drug responsible for the highest number of preventable ADRs was roflumilast (N=5) based on the criteria „Necessary medication not given?“. That is also the most common identified criteria (40% of all preventable ADRs in the study). Other identified criteria for ADRs preventability were: therapeutic duplication (13,33%), inappropriate prescribing according to characteristics of the patient (13,33%), wrong indication (13,33%), incorrect dose (6,67%), drug administration error (6,67%) and labeled drug-drug interaction (6,67%).

The incidence of ME among spontaneously reported ADRs on drugs for obstructive airway diseases is not negligible. We believe that following the guidelines for treatment of asthma (GINA) and COPD (GOLD) could improve the therapy and downsize the number of ADRs which could have been prevented. Therefore, there is a need of increasing the awareness among health-care workers on reporting medication errors in Croatia.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 6 tables, 5 figures, 1 picture and 38 references. Original is in Croatian language.

Keywords: adverse drug reaction; medication error; chronic respiratory diseases; P-method; GINA; GOLD

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Assistant professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Assistant professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

**Renata Jurišić Grubešić, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D. Associate professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: April 2018